РОЛЬ HELICOBACTER PYLORI В РАЗВИТИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Юлдашова Р.У., Жарылкасинова Г.Ж.

Бухарский государственный медицинский институт

✓ *Резюме*

Данная статья представляет собой несистематизированный обзор литературы, посвященный анализу сведений о роли бактерии *Helicobacter pylori* в развитии железодефицитной анемии. В статье обобщены данные различных исследований, направленных на оценку частоты встречаемости данной инфекции у лиц с анемией и анализ динамики прироста уровня гемоглобина и ферритина в крови у пациентов с подтвержденной инфекцией. Представлены основные теории о патогенезе железодефицитной анемии при наличии инфекции *Helicobacter pylori*. В целом, анализ литературы показал, что роль данной бактерии в развитии железодефицитной анемии на сегодняшний день полностью доказана. При этом остаются нерешенными вопросы касаются точного механизма развития железодефицита а также эффективности различных препаратов железа при анемии подобного генеза.

Ключевые слова: железодефицитная анемия; *Helicobacter pylori*; патогенез; препараты железа

ROLE OF HELICOBACTER PYLORI IN THE DEVELOPMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA

Yuldasheva R.U., Jarylkasinova G.J.

Bukhara State Medical Institute

✓ *Resume*

This article is an unsystematic literature review devoted to the analysis of information on the role of the *Helicobacter pylori* bacterium in the development of iron deficiency anemia. The article summarizes the data of various studies aimed at assessing the incidence of this infection in persons with anemia and analyzing the dynamics of the increase in the level of hemoglobin and ferritin in the blood in patients with confirmed infection. The main theories on the pathogenesis of iron deficiency anemia in the presence of *Helicobacter pylori* infection are presented. In general, an analysis of the literature has shown that the role of this bacterium in the development of iron deficiency anemia has been fully proven to date. At the same time, questions remain unresolved regarding the exact mechanism of the development of iron deficiency, as well as the effectiveness of various iron preparations for anemia of a similar genesis.

Key words: iron deficiency anemia; *Helicobacter pylori*; pathogenesis; iron preparations.

TEMIR TA'SMASHLIGI KAMONLIGINI RIVOJLANISHIDA HELIKOBakter PYLORINING O'RNI

Yuldashova R.U., Jarylkasinova G.J.

Buxoro davlat tibbiyot instituti

✓ *Rezyume*

Ushbu maqola *Helicobacter pylori* bakteriyasining temir tanqisligi kamqonligi rivojlanishidagi o'rni haqidagi ma'lumotlarni tahlil qilishga bog'ishlangan tizimsiz adabiyot sharhidir.

Maqolada anemiya bilan og'rigan odamlarda ushbu infeksiyaning tarqalishini baholashga va infeksiya tasdiqlangan bemorlarda qondagi gemoglobin va ferritin darajasining o'sish dinamikasini tahlil qilishga qaratilgan turli tadqiqotlar ma'lumotlari jamlangan. *Helicobacter pylori* infeksiyasi mavjudligida temir tanqisligi anemiyasining patogenezi haqidagi asosiy nazariyalar keltirilgan. Umuman olganda, adabiyotlar tahlili shuni ko'rsatdiki, bu bakteriyaning temir tanqisligi anemiyasining rivojlanishidagi roli bugungi kunga qadar to'liq isbotlangan. Shu bilan birga, temir tanqisligi rivojlanishining aniq mexanizmi, shuningdek, shunga o'xshash kelib chiqadigan anemiya uchun turli xil temir preparatlarining samaradorligi bilan bog'liq savollar hal qilinmagan.

Kalit so'zlar: temir tanqisligi anemiyasi; *Helicobacter pylori*; patogenezi; temir preparatlari

Актуальность

Первая научная публикация о бактерии *Helicobacter pylori* и ее роли в развитии гастрита датирована 1983 годом. С тех пор было накоплено множество научно обоснованных фактов, которые свидетельствуют о том, что данный микроорганизм может вызывать не только поражение слизистой оболочки желудка, но и так называемые, внегастральные проявления [5,7,10].

Распространённость *H. pylori* среди всех слоев населения очень широка. По данным литературы, более половины людей во всем мире инфицированы данной бактерией [11]. В Африке, Мексике, Южной Америке и Центральной Америке распространённость данной инфекции достигает 70-90% среди всего взрослого населения [13,16].

Одним из важнейших экстрагастроуденальных проявлений инфицирования *H. Pylori* являются гематологические заболевания. В настоящее время признана достоверная связь между *H. pylori* и развитием идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), железодефицитной анемии (ЖДА) и В 12-дефицитной анемии. Роль *H. Pylori* была в патогенезе ЖДА доказана на экспериментальных моделях. В работе M. Burns et al. [1] сообщалось о том, что у лабораторных мышей, инфицированных *H. pylori*, наблюдались достоверно более низкий уровень ферритина, эритроцитов, гематокрита и гемоглобина. Исследование N. Emiralioglu и соавт. [2] было направлено на изучение потенциальных звеньев патогенеза ЖДА, связанных с *H. pylori*. Другие авторы также сообщали о связи между *H. pylori*, гастритом, высоким уровнем прогепсидина и пониженным уровнем ферритина в крови пациентов.

Данные проведенного метанализа показали существование слабой, но достоверной связи между *H. pylori* и ЖДА с показателем OR - 1,15 [3]. Результаты анализа 17 тыс случаев показали распространённость ЖДА у 5.5% больных с инфекцией *H. pylori* по сравнению с 5,2% в группе с отрицательными результатами исследования на бактерию. Показатель относительного риска ЖДА у пациентов с *H. pylori* составлял 1,19. Также был повышен риск развития ЖДА средней и тяжелой степени у больных с *H. pylori*, у которых показатель относительного риска составлял 1.39 [4].

Эпидемиологические исследования, проведенные у детей также показали существование связи между *H. pylori*, сниженным уровнем ферритина и частотой ЖДА [6]. Исследования, которые проводились как в развитых, так и развивающихся странах показали более низкое содержание ферритина и более высокую частоту ЖДА у детей с положительным тестом на *H. Pylori* [8]. Исследование NHANES показало, что 32% случаев ЖДА в США связаны с *H. Pylori* [12]. Схожие результаты показало исследование ЖДА и *H. pylori* у детей, проведенное в Турции [2].

Бесспорным доказательством существования связи между *H. Pylori* и ЖДА является повышение уровня ферритина и гемоглобина после проведения эрадикационной терапии без дополнительного приема препаратов железа (ПЖ). В литературе можно найти 4 метанализа, в которых изучалась роль эрадикационной терапии *H. Pylori* для снижения железодефицита и коррекции ЖДА. По результатам всех этих исследований было доказано, что эрадикация *H. Pylori* повышает уровень ферритина в сыворотке крови и является эффективным при лечении ЖДА. Также было доказано, что пациенты с ЖДА, у которых подтверждено наличие *H. Pylori* имеют низкую реакцию на прием ПЖ до эрадикации *H. Pylori* [10,13].

Имеется несколько возможных теорий патогенеза, объясняющих развитие ЖДА у пациентов с *H. Pylori*. Первая теория включает непосредственную хроническую кровопотерю на фоне эрозивно-язвенных изменений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишке. При этом скрытые потери крови возможны даже без наличия классического желудочно-кишечного кровотечения, за счет незначительных, но постоянных кровопотерь при эрозивном и гемморагическом гастрите [2,6,8].

Согласно другой теории наличие *H. pylori* может привести к бактериальной секвестрации свободного железа и ингибировать всасывание железа, поступающего в организм с пищей. Данная теория подтверждает тем, что микробное обсеменение желудка *H. pylori* требует большого количества железа для роста бактерий. Также известно, что большинство бактерий способно секретировать особые хелатные комплексы, которые имеют средство

к трехвалентному железу, что помогает им поглощать железо для своей жизнедеятельности. У *H. Pylori* не было идентифицировано такого сидерофора или его рецептора. Однако, данный микроорганизм синтезирует белки, которые содержат трехвалентное железо, то есть они непосредственно нуждаются в нем [14,15,17].

Другая теория основана на роли атрофического процесса в слизистой оболочке желудка при гастрите, что приводит к снижению высвобождения и всасывания железа из продуктов питания. То есть развитие ЖДА может быть обусловлено снижением кислотности желудочного сока. Кислая среда желудка имеет особое значение в процессе всасывания железа, так как именно она обеспечивает переход железа из гемосидерина в двухвалентном состоянии, которое более благоприятно при всасывании в кишечнике. Немаловажным фактом является то, что наличие *H. Pylori* приводит и к снижению уровня витамина С, играющего роль в восстановлении и всасывании железа в кишечнике. Кроме того, атрофический гастрит может приводить и к развитию дефицита витамина В12 [17,19,20].

Исследования также показали, что заражение *sa*G-положительными штаммами *H. pylori* повышают риск развития атрофии желудка в сравнении с *sa*G-отрицательными штаммами. При этом распространение ЖДА по результатам данных исследований не зависело от наличия *sa*G-положительных или *sa*G-отрицательных штаммов *H. Pylori* [13].

Также описана теория, согласно которой патогенез развития ЖДА у инфицированных *H. Pylori* связано с развитием анемии хронического воспаления, которая вызвана экспрессией синтеза провоспалительных цитокинов [9,18].

В последние годы проведено множество исследований, посвященных роли белка гепсидина в патогенезе анемии. Доказано, что у пациентов экспрессия гепсидина бывает повышена при инфицировании *H. pylori*. В динамике она нормализовалась при успешной эрадикации. Обнаружено, что желудочный гепсидин локализуется в париетальных клетках. Он является продуктом париетальных клеток желудка, основной функцией которых является секреция соляной кислоты и внутреннего фактора Кастла. В связи с этим, существует предположение о том, что *H. Pylori* приводит к развитию хронического воспаления и повышенному

синтезу гепсидина, что и приводит к ЖДА. Ряд исследований доказали, что уровень гепсидина и прогепсидина снижался после эрадикационной терапии [5,9,14].

В одном из исследований была установлена высокая концентрация лактоферрина в слизистой оболочке желудка при инфицировании *H. Pylori*. При этом уровень лактоферрина снижался после эрадикационной терапии у пациентов с ЖДА. Поэтому авторы выдвинули теорию о том, что секвестрация лактоферрина в слизистой оболочке желудка является одним из возможных механизмов развития ЖДА при инфицировании *H. Pylori* [3,7,17].

Исследования также показали, что *H. Pylori* выявлялся в примерно половине случаев рефрактерной ЖДА. Метаанализ, включавший 16 различных исследований с включением в общей сложности 956 пациентов, показал, что эрадикационная терапия в сочетании с терапией ПЖ привела к статистически значимому повышению уровня гемоглобина в 1,48 раза, сывороточного железа в 1,15 раза и уровня ферритина в 1,84 раза в сравнении только с терапией ПЖ. Все это позволило международным экспертам по изучению инфекции *H. pylori* в 2010 году включить ЖДА неустановленной этиологии в качестве дополнительного показания к эрадикационной терапии [12,18,19].

Согласно Рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых, которое опирается на Маастрихтское соглашение последнего пересмотра, основная 3-компонентная схема лечения включает ингибитор протонной помпы в стандартной дозе 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки или метронидазол 500 мг 2 раза в сутки. С целью повышения эффективности стандартной 3-компонентной терапии возможно повысить в 2 раза дозу ингибиторов протонной помпы и общую продолжительность терапии до 10-14 дней с добавлением препарата висмута [5,9,14].

Заключение

На сегодняшний день, по соглашению Маастрихт IV, рекомендуются эрадикация *H. Pylori* у пациентов с подтвержденной персистенцией инфекции и ЖДА после исключения других этиологических факторов. При этом, роль *H. Pylori* в развитии ЖДА, влияние на резистентность к лечению ПЖ требуют дальнейшего, более глубокого исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Burns M. Helicobacter pylori infection induces anemia, depletes serum iron storage, and alters local iron-related and adult brain gene expression in male INS-GAS mice / M. Burns, S. Muthupalani, Zh. Ge et al. // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. – № 11. – e0142630. – doi: 10.1371/journal.pone.0142630.
2. Emiralioglu N. An insight into the relationships between prohepcidin, iron deficiency anemia, and interleukin-6 values in pediatric Helicobacter pylori gastritis / N. Emiralioglu, I. Yenicesu, S. Sari et al. // European Journal of Pediatrics. – 2015. – Vol. 174. – № 7. – P. 903–910.
3. Muhsen K. & Cohen, D. Helicobacter pylori Infection and Anemia. Am J Trop Med Hyg 89, 398–398 (2013).
4. Mei-Yan Xu, Bing Cao, Bao-Shi Yuan, Jian Yin1, Lan Liu & Qing-Bin Lu / Association of anaemia with Helicobacter pylori infection: a retrospective study // Scientific REPORTS [7: 13434 www.nature.com/scientific reports
5. Xia W., Zhang, X., Wang J., Sun C. & Wu L. Survey of anaemia and Helicobacter pylori infection in adolescent girls in Suihua, China and enhancement of iron intervention effects by H. pylori eradication. Br J Nutr 108,357–362 (2012).
6. Hu Y. et al. Study on the anemia status of Chinese urban residents in 2010–2012. Chin J Prev Med 50, 213–216 (2016).
7. Afifi RAR, Ali DK, Shaheen IAM. A localized casecontrol study of extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection in children. Indian J Pediatr 2011; 78:418-22; PMID:21165719; http:// dx.doi.org/10.1007/s12098-010-0308-
8. Queiroz DMM, Harris PR, Sanderson IR, Windle HJ, Walker MM, Rocha AMC, Rocha GA, Carvalho SD, Bittencourt PF, de Castro LP, et al. Iron status and Helicobacter pylori infection in symptomatic children: an international multi-centered study. PLoS One 2013; 8:e68833; PMID:23861946; http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0068833
9. Yuan W, Li Y, Yang K, Ma B, Guan Q, Wang D, et al. Iron deficiency anemia in Helicobacter pylori infection: meta-analysis of randomized controlled trials. Scand J Gastroenterol. 2010 Jun; 45(6):665–676.
10. Qu XH, Huang XL, Xiong P, Zhu CY, Huang YL, Lu LG, et al. Does Helicobacter pylori infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. World J Gastroenterol. 2010 Feb 21; 16(7):886–896.
11. Huang X, Qu X, Yan W, Huang Y, Cai M, Hu B, et al. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of Helicobacter pylori. Postgrad Med J. 2010 May; 86(1015):272-278.
12. Zhang ZF, Yang N, Zhao G, Zhu L, Zhu Y, Wang LX. Effect of Helicobacter pylori eradication on iron deficiency. Chinese medical journal. 2010 Jul; 123(14):1924-1930.
13. Duclaux-Loras R, Lachaux A. [Helicobacter pylori infection, a classic but often unrecognized cause of iron deficiency anemia in teenagers]. Arch Pediatr 2013;20(4):395–7.
14. Mubarak N., Gasim G.I., Khalafalla K.E., Ali N.I. & Adam I. Helicobacter pylori, anemia, iron deficiency and thrombocytopenia among pregnant women at Khartoum, Sudan. Trans R Soc Trop Med Hyg 108, 380–384 (2014).
15. Cardenas V.M., Prieto-Jimenez C.A., Mulla Z.D., Rivera J.O., Dominguez D.C., Graham D.Y., et al. Helicobacter pylori eradication and change in markers of iron stores among non-iron-deficient children in El Paso, Texas: an etiologic intervention study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011 Mar; 52(3):326–332.
16. Prentice A.M. Clinical Implications of New Insights into Hcpidin-Mediated Regulation of Iron Absorption and Metabolism Ann Nutr Metab. 2017;71 Suppl 3:40–48.doi:10.1159/000480743. Epub 2017 Dec 22.
17. Girelli D., Ugolini S., Busti F., Marchi G, Castagna A. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights Int J Hematol. 2018 Jan;107(1):16–30. doi:10.1007/s12185-017-2373-3. Epub 2017 Dec 1.
18. Burns M., Amaya A., Bodi C., Ge Z., Bakthavatchalu V., Ennis K., Wang T.C, Georgieff M, Fox JG. Helicobacter pylori infection and low dietary iron alter behavior, induce iron deficiency anemia, and modulate hippocampal gene expression in female C57BL/6 mice. 2017 Mar 29;12(3): e0173108. doi: 10.1371/journal.pone.0173108.eCollection 2017.
19. Siddique O., Ovalle A., Siddique A.S., Moss S.F. Helicobacter Pylori Infection: an Update for the Internist in the Age of Increasing Global Antibiotic Resistance. Am J Med. 2018 Jan 15. pii: S0002-9343(18)30013-5. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.12.024.
20. Schwarz P1, Kübler J.A., Strnad P., Müller K., Barth T.F., Gerloff A., Feick P., Peyssonnaud C., Vaulont S., Adler G., Kulaksiz H. Hcpidin is localised in gastric parietal cells, regulates acid secretion and is induced by Helicobacter pylori infection. Gut. 2012 Feb;61(2):193–201. doi:10.1136/gut.2011.241208. Epub 2011 Jul 13.

Поступила 09.10.2021